

**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLORO DAN
METIL PADA POSISI PARA SENYAWA *N*-BENZOIL-*N*-
FENILTIOUREA TERHADAP AKTIVITAS ANALGESIK
PADA MENCIT**



**M. P. PURNAMA L. RATUSINTANO
2443005111**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul: **Pengaruh Penambahan Substituen Kloro dan Metil pada Posisi Para Senyawa *N*-Benzoil-*N'*-Feniltiourea terhadap Aktivitas Analgesik pada Mencit** untuk dipublikasikan atau ditampilkan diinternet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan Sebenarnya.

Surabaya, 23 Juni 2010



M. P. Purnama L. Ratusintano
2443005111

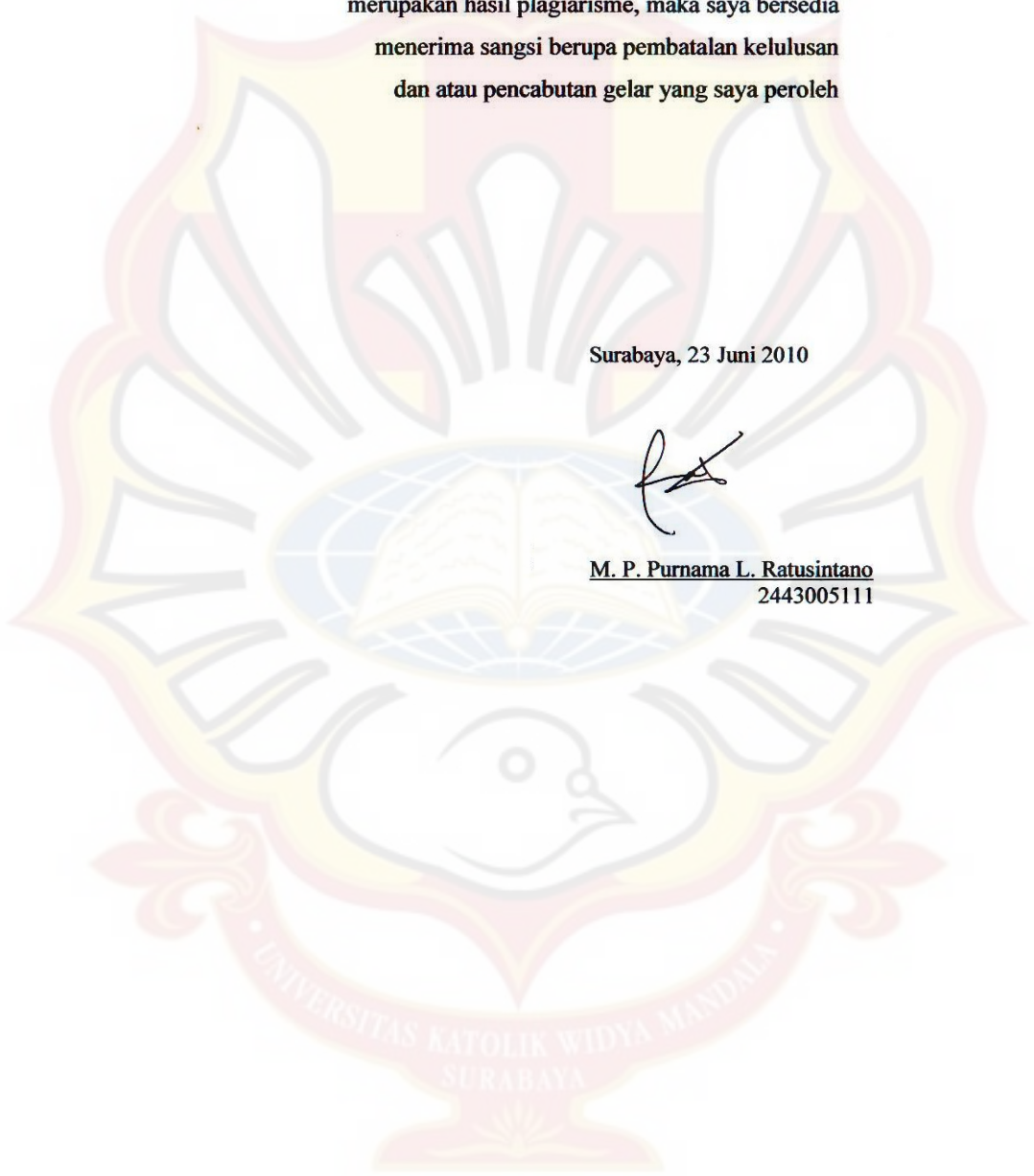
**LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH
NON PLAGIAT**

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri
Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia
menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, 23 Juni 2010



M. P. Purnama L. Ratusintano
2443005111



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

**PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLOOR DAN METIL
PADA POSISI PARA SENYAWA *N*-BENZOIL-*N'*-FENILTIOUREA
TERHADAP AKTIVITAS ANALGESIK PADA MENCIT**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika WIDYA MANDALA Surabaya

OLEH

M. P. PURNAMA L. RATUSINTANO

2443005111

Telah disetujui pada tanggal 23 Juni 2010 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,

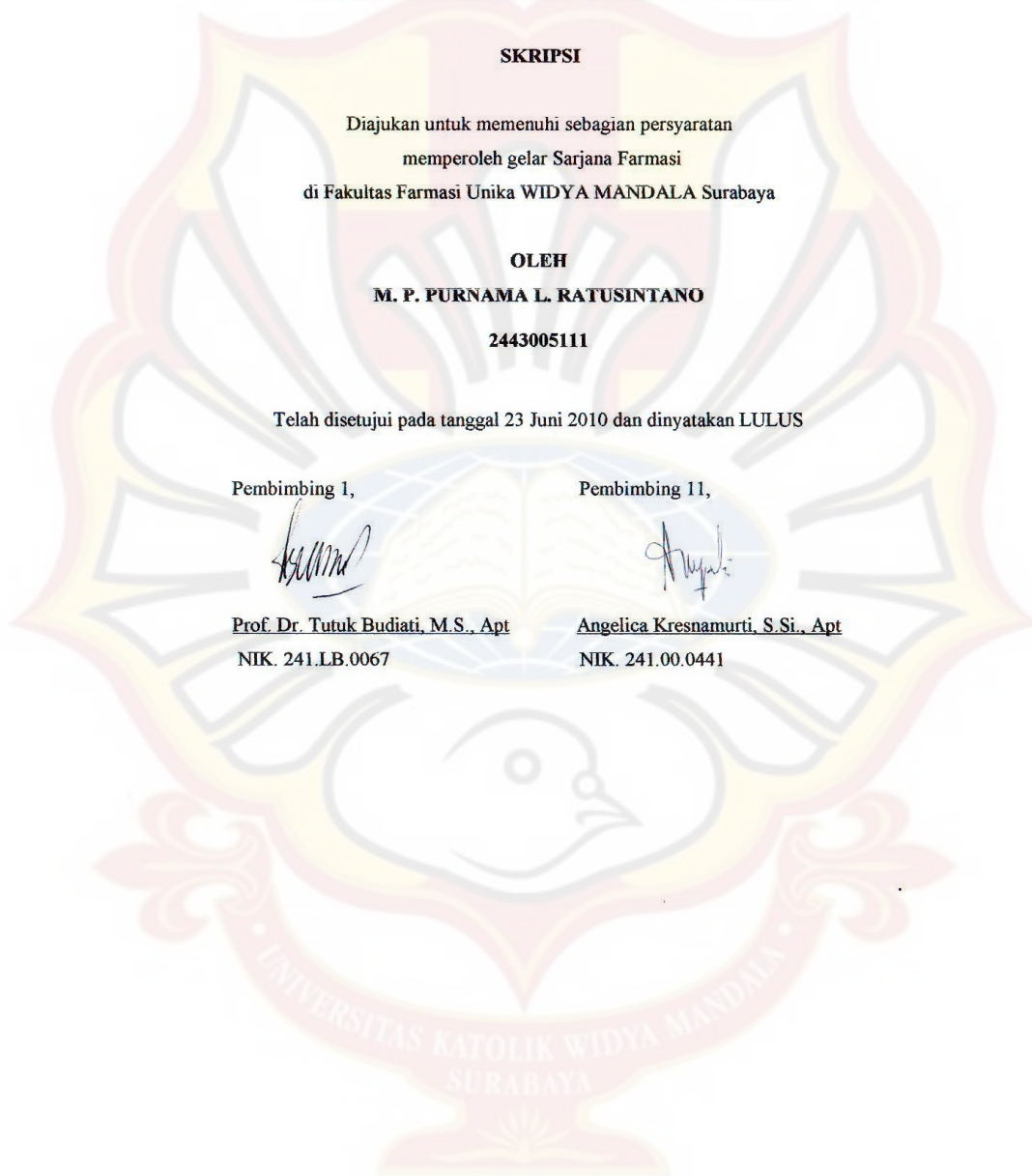


Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt
NIK. 241.LB.0067

Pembimbing II,



Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt
NIK. 241.00.0441



ABSTRAK

PENGARUH PENAMBAHAN SUBSTITUEN KLORO DAN METIL PADA POSISI PARA SENYAWA *N*-BENZOIL-*N'*-FENILTIOUREA TERHADAP AKTIVITAS ANALGESIK PADA MENCIT

M. P. Purnama L. Ratusintano
2443005111

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan substituen kloro dan metil pada posisi para senyawa *N*-Benzoil-*N'*-feniltiourea terhadap aktivitas analgesik pada mencit. Metode yang digunakan adalah *writhing test* dengan menentukan jumlah geliat pada mencit. Kelompok perlakuan diberikan senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea dengan dosis 1; 2,5; 5; 10 mg/kg BB. Kelompok kontrol diberikan CMC-Na 0,5 % dan kelompok pembanding diberikan natrium diklofenak 5; 10 mg/kgBB. Pemberian ini dilakukan secara intraperitoneal dengan volume pemberian 0,5 ml/20 gBB. Asam asetat 0,6 % digunakan sebagai induksi nyeri dengan volume pemberian 10 ml/kgBB. Jumlah geliat kelompok senyawa uji dibandingkan dengan kelompok kontrol dan pembanding, lalu ditentukan prosentase hambatan nyeri kemudian ditentukan nilai ED₅₀. Harga % hambatan nyeri senyawa *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea lebih besar dibandingkan dengan natrium diklofenak pada dosis 5 mg/kgBB. ED₅₀ dihitung menggunakan persamaan regresi linear. Harga ED₅₀ *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea berturut-turut adalah 3,58; 1,57; 1,98; 1,68 mg/kgBB. Berdasarkan nilai ED₅₀ dari ke 4 senyawa tersebut disimpulkan bahwa penambahan substituen kloro dan metil pada posisi para dapat meningkatkan aktivitas analgesik senyawa *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea.

Kata kunci: *N*-benzoil-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-metilbenzoil)-*N'*-feniltiourea, *N*-(*p*-klorobenzoil)-*N'*-(*p*-tolil)tiourea, aktivitas analgesik, *writhing test*

ABSTRACT

EFFECT OF CHLORO AND METHYL SUBSTITUENTS ADDITION ON THE PARA POSITION OF THE COMPOUNDS *N*- BENZOYL-*N'*-PHENYLTHIOUREA TO ANALGESIC ACTIVITY IN MICE

M. P. Purnama L. Ratusintano

2443005111

Research that aims to determine the effect the addition of chloro and methyl substituents on the position para of the compound *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea of analgesic activity in mice had been done. The method was the writhing test by determining the amount of stretching in mice. Treatment group given the compound *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-methylbenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-(*p*-tolil)thiourea with a dose of 1, 2.5, 5, 10 mg / kgBW. The control group was given 0.5% CMC-Na and a comparison group given sodium diclofenac 5; 10 mg / kgBW. This gift was injected intraperitoneally with a volume of 0.5 cc/20 gBW, 0.6% acetic acid used as a cause of pain with a volume of 10 ml / kgBW. Total stretching on test group compared with the control group and the comparison, then determined the percentage of inhibition of pain and then determined the ED₅₀ values. % inhibition of pain compound *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea larger compared with diclofenac sodium 5 mg/kgBW. ED₅₀ is calculated using a linear regression equation. ED₅₀ *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-methylbenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-(*p*-tolil)thiourea are respectively 3.58, 1.57, 1.98, 1.68 mg / kgBW. Based on the value of the four compounds ED₅₀ concluded that the addition of chloro and methyl substituents in para position can increase the analgesic activity of compounds *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea.

Key words: *N*-benzoyl-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-methylbenzoyl)-*N'*-phenylthiourea, *N*-(*p*-chlorobenzoyl)-*N'*-(*p*-tolil)thiourea, analgesic activity, writhing test

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah Bapa Yang Maha Kuasa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat diselesaikan dengan bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak baik spiritual, moril dan materil. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu dan belajar di Universitas ini.
2. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Prof. Dr. Tutuk Budiati, M.S., Apt. selaku pembimbing I dan Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt. selaku pembimbing II atas dorongan dan arahan dalam memberikan bimbingan, petunjuk serta saran-saran yang membangun sehingga terselesaikannya naskah skripsi ini.
4. Prof. Dr. H. Bambang Soekardjo, Apt., S.U. yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt. dan Elizabeth Catherina, Phil. Nat sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
6. Dra. Emi Sukarti, M.Si., Apt. selaku wali studi yang telah meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan selama proses skripsi ini.

7. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran Angelica Kresnamurti, S.Si., Apt.
8. Laboran-laboran yang telah membantu kelancaran proses penelitian.
9. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah berkenan memberikan bekal ilmu.
10. Yang terkasih kedua orang tua Christoforus & Christina serta Antonius dan Kevin selaku saudara untuk semua dukungan baik moril dan materil dalam menyelesaikan naskah skripsi ini.
11. Sahabat senasib seperjuangan Maria, Rika, Meilia untuk hari-hari yang penuh perjuangan dan kebersamaan.
12. Teman-teman seangkatan 2005, Ranzak, Mei, Elda, Yohana, Erni, Ester, terima kasih banyak untuk dukungan dan perhatiannya.

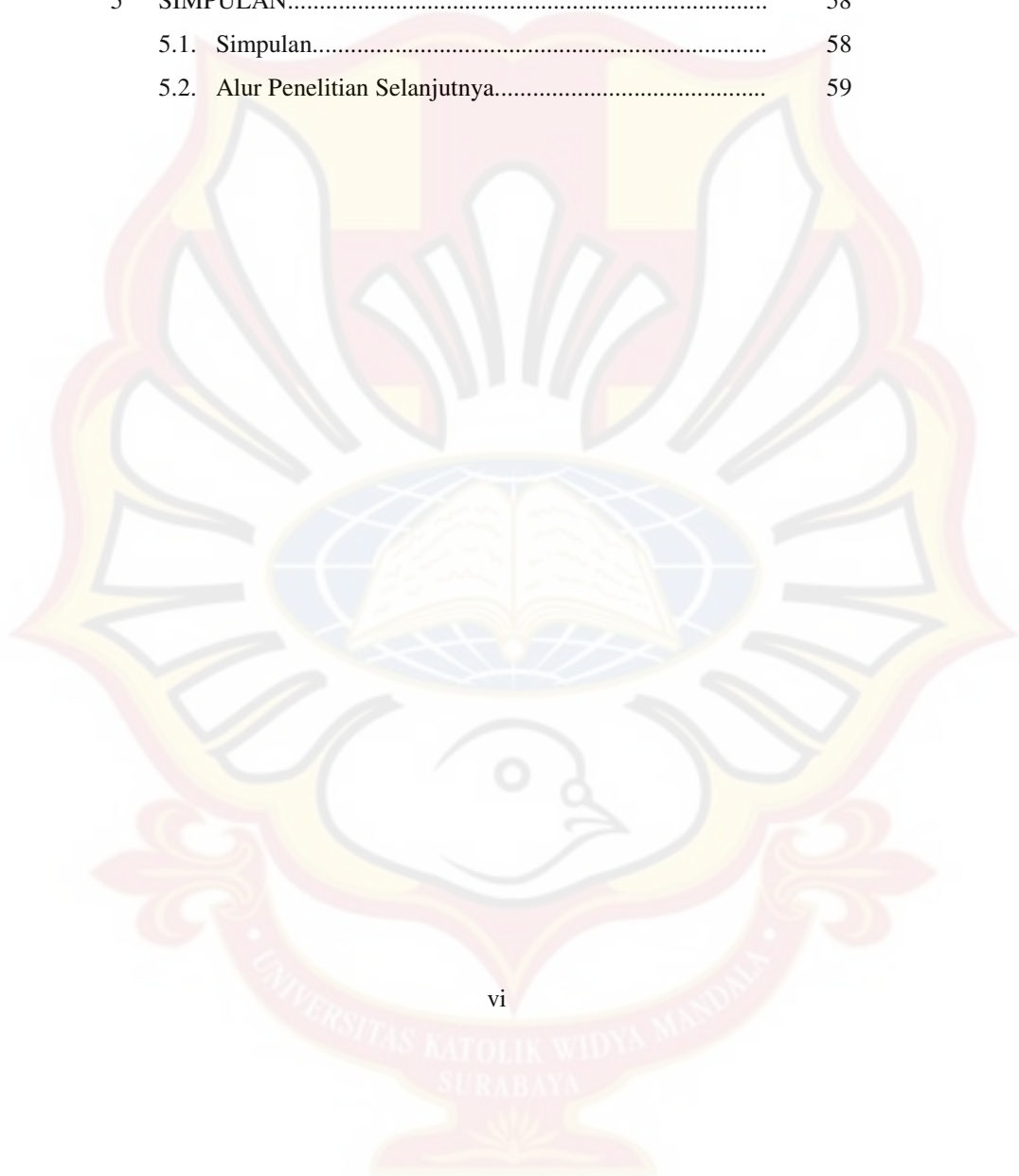
Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kefarmasian pada khususnya dan masyarakat luas pada umumnya.

Surabaya, Juni 2010

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Tinjauan tentang Nyeri.....	7
2.2. Tinjauan tentang Golongan Obat Analgesik dan Aktivitas Biologisnya.....	8
2.3. Tinjauan tentang Metode Pengujian Efek Analgesik...	12
2.4. Tinjauan tentang Aktifitas Turunan Benzoiltiourea.....	16
2.5. Tinjauan tentang Natrium Diklofenak.....	18
2.6. Tinjauan mengenai Kromatografi Lapis Tipis.....	19
2.7. Tinjauan tentang Mencit.....	21
3 METODE PENELITIAN.....	22
3.1. Bahan-bahan Penelitian.....	22
3.2. Alat-alat Penelitian.....	22
3.3. Hewan Coba.....	22
3.4. Metode Penelitian.....	23
3.5. Cara Kerja.....	24

BAB	Halaman
3.6. Analisis Data.....	31
4 ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENEMUAN....	35
4.1. Uji Kemurnian Senyawa Uji.....	35
4.2. Identifikasi Senyawa Uji.....	38
4.3. Hasil Uji Aktivitas Analgesik.....	44
5 SIMPULAN.....	58
5.1. Simpulan.....	58
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	59



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN PEMBUATAN LARUTAN SEDIAAN UJI DAN VOLUME PENYUNTIKANNYA.....	63
B PERHITUNGAN % HAMBATAN NYERI SENYAWA UJI.....	64
C SPEKTRA INFRA MERAH <i>N</i> -BENZOIL- <i>N'</i> - FENILTIOUREA DAN TIGA TURUNANNYA PADA PENELITIAN TERDAHULU.....	65
D PERHITUNGAN NILAI KONVERSI NATRIUM DIKLOFENAK PADA MENCIT.....	69
E PERSAMAAN REGRESI LINIER PADA SIFAT FISIKA KIMIA SUBSTITUEN SENYAWA UJI.....	70
F UJI ANOVA DAN HSD 5 % TERHADAP FREKUENSI GELIAT MENCIT.....	78
G UJI ANOVA DAN HSD 5 % TERHADAP % HAMBAT NYERI SENYAWA UJI DAN PEMBANDING NATRIUM DIKLOFENAK	80

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Harga Rf senyawa uji	36
4.2. Hasil Pengamatan Uji Titik Leleh Senyawa Uji.....	37
4.3. Serapan Ultraviolet Senyawa Uji.....	39
4.4. Serapan Infra Merah <i>N</i> -benzoil- <i>N'</i> -feniltiourea.....	40
4.5. Serapan Infra Merah <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea...	41
4.6. Serapan Infra Merah <i>N</i> -(<i>p</i> -tolilbenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea....	42
4.7. Serapan Infra Merah <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil)- <i>N'</i> - <i>p</i> -(tolil)tiourea.....	43
4.8. Frekuensi Geliat Mencit Selama 30 Menit pada Kelompok Pembanding dan Kontrol.....	44
4.9. Frekuensi Geliat Mencit Selama 30 menit pada Kelompok <i>N</i> - benzoil- <i>N'</i> - feniltiourea.....	45
4.10. Frekuensi Geliat Mencit Selama 30 menit pada Kelompok <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil) - <i>N'</i> -feniltiourea.....	45
4.11. Frekuensi Geliat Mencit Selama 30 menit pada Kelompok <i>N</i> -(<i>p</i> -metilbenzoil) - <i>N'</i> -feniltiourea.....	45
4.12. Frekuensi Geliat Mencit Selama 30 menit pada Kelompok <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil) - <i>N'</i> -(<i>p</i> -tolil)tiourea.....	46
4.13. Hasil Uji anova senyawa uji dan pembanding natrium diklofenak.....	46
4.14. % Hambatan Nyeri Senyawa Uji dan Natrium Diklofenak	47
4.15. % Hambatan Nyeri <i>N</i> - benzoil- <i>N'</i> -feniltiourea.....	48
4.16. % Hambatan Nyeri <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea.....	48
4.17. % Hambatan Nyeri <i>N</i> -(<i>p</i> -metilbenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea.....	48
4.18. % Hambatan Nyeri <i>N</i> -(<i>p</i> -klorobenzoil)- <i>N'</i> -(<i>p</i> -tolil)tiourea	49

Tabel	Halaman
4.19. Rangkuman % Hambatan Nyeri Senyawa Uji dan Natrium Diklofenak.....	49
4.20. Harga ED50 Aktivitas Analgesik Senyawa Uji.....	52
4.21. Nilai Lipofilitas, Elektronik, Sterik, -Log ED50 senyawa Uji.....	55
4.22. Persamaan Regresi, Nilai R, dan Nilai F.....	56



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur senyawa-senyawa turunan tiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.....	2
1.2. Struktur senyawa-senyawa turunan benzoiltiourea yang akan diuji aktivitas analgesik.....	3
2.1. Struktur kimia analgesik golongan NSAID.....	11
2.2. Struktur senyawa-senyawa turunan tiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.....	17
2.3. Struktur senyawa turunan benzoiltiourea yang mempunyai aktivitas analgesik.....	18
2.4. Struktur kimia Natrium-diklofenak.....	18
3.1. Mencit putih jantan sebelum perlakuan.....	28
3.2. Mencit setelah perlakuan.....	30
4.1. Pengamatan noda KLT senyawa uji dengan menggunakan lampu uv 254 nm.....	35
4.2. Spektrum ultraviolet senyawa uji.....	38
4.3. Spektrum IR senyawa N-benzoil- <i>N'</i> -feniltiourea.....	40
4.4. Spektrum IR senyawa <i>N</i> -(p-klorobenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea	41
4.5. Spektrum IR senyawa <i>N</i> -(p-metilbenzoil)- <i>N'</i> -feniltiourea	42
4.6. Spektrum IR senyawa <i>N</i> -(p-klorobenzoil)- <i>N'</i> -(p-tolil)tiourea.....	43
4.7. Perbandingan potensi senyawa uji dengan pembanding natrium diklofenak pada dosis 5 dan 10 mg/kgBB.....	50
4.8. Grafik regresi linear % hambat nyeri senyawa uji vs dosis	51
4.9. Perbandingan Aktivitas Analgesik Senyawa Uji.....	52
4.10. Senyawa-senyawa turunan benzoiltiourea.....	55